

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Lucien DUPORT

Licencié ès sciences

Né le 19 Octobre 1907, à St-ETIENNE (Loire)

LA MALADIE
DE
HAND SCHÜLLER CHRISTIAN

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE MÉDECINE, 23

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Lucien DUPORT

Licencié ès sciences

Né le 19 Octobre 1907, à St-ETIENNE (Loire)

LA MALADIE

DE

HAND SCHÜLLER CHRISTIAN

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936

Professeurs

MM.	
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSEY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	Maur. VILLARET.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
Clinique d'accouchements	MARION.
	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGEANT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

Agréés en exercices

MM.		MM.	
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.	LABBÉ Henri..	Chimie biologique.
GALLIARD	Parasitologie.	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Bactériologie.	LANTUEJOL..	Obstétrique.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE euy.	Pathologie médicale
D'ALLAINES			



MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
BESANÇON (J.).	Hydrologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.	
ALAJOUANINE.		
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
VALLERY-RADOT		
(Pasteur).		
SEZARY		

MM.

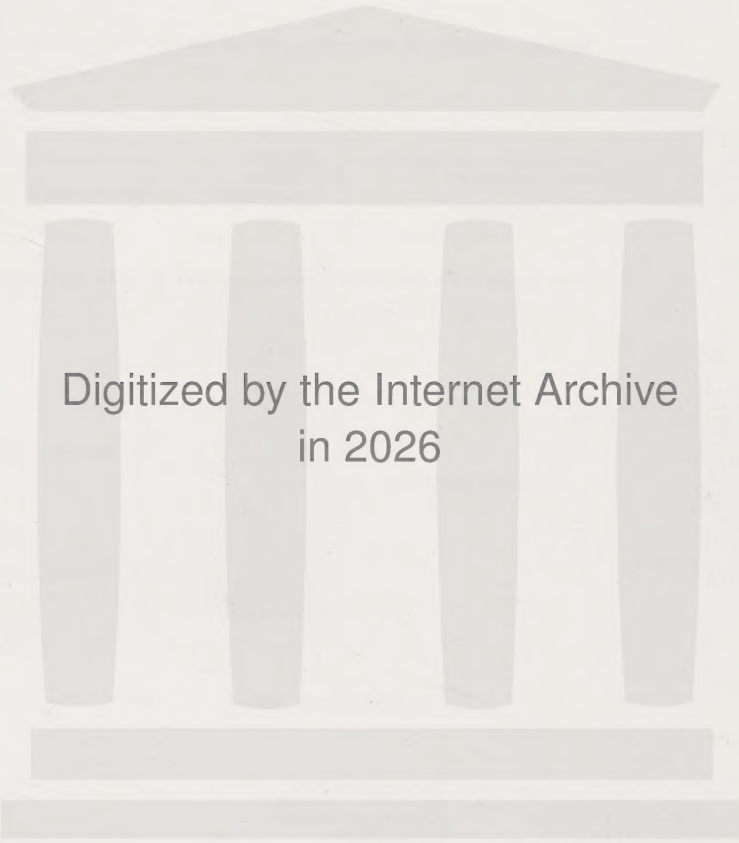
BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROcq		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		
ECALLE		
GUENIOT	} Clinique obstétricale	
LE LORIER		
LEVY-SOLAL ...		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

N	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

A MON FILS

A MON PERE

A MA MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

*Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié*

En marque de reconnaissance pour
l'honneur qu'il nous a fait en voulant
bien nous inspirer cette thèse et en
acceptant de la présider.

AVANT-PROPOS

La maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN est rare. Il existait en 1932 une cinquantaine de cas authentiques, tous observés à l'étranger, quand LESNÉ et ses collaborateurs publient les 2 premiers cas français. Depuis les observations se multiplient : HAGUENAU et LANTIER en 1933, CANUYT à Strasbourg la même année, Louis BAZY et Pierre MALGRAS en 1935, RATHERY et BARGETON en 1936.

Les premiers malades vus par HAND (1893), SCHÜLLER (1915) CHRISTIAN (1919) présentaient le syndrome clinique suivant : lacunes craniennes, exophtalmie, diabète insipide.

GRIFFITH en 1922 met en évidence l'hypercholestérolémie, R.-S. ROWLAND, en 1928, présente le premier travail d'ensemble sur la maladie, montre les réactions du système réticulo-endothélial et faisant de l'hypercholestérolémie le symptôme initial formule une première hypothèse sur sa pathogénie.

En 1930 paraît le travail de MOREAU, le premier en langue française, qui met en évidence un quatrième symptôme : les troubles de la croissance. HENSCHEN, en 1931, insiste sur la fréquence des troubles cutanés dans la maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN et mon-

tre l'existence de toute une série de formes intermédiaires entre elle et la xanthomatose cutanée.

L'opinion actuelle, généralement admise, est de considérer la maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN comme une dyslipoiïdose se traduisant par une surcharge cholestérolique des cellules réticulaires de la moelle osseuse, et une hypercholestérolémie, les troubles hypophysaires étant consécutifs à l'infiltration xanthomateuse locale.

M. le Professeur RATHERY, dans sa récente communication à la Société Médicale des Hôpitaux, insiste sur le fait que son malade, bien que présentant dès le début une symptomatologie très complète, a une cholestérolémie normale.

Celle-ci s'est élevée par la suite, alors que l'état clinique, sous l'influence du traitement, s'améliorait.

Cette dissociation entre le syndrome clinique et le syndrome humoral, la précession très nette du premier sur le second ne sont-elles pas incompatibles avec les précédentes hypothèses ?

Les troubles hypophysaires ne sont-ils pas au contraire les premiers en date, déterminant secondairement des troubles du métabolisme des lipides et une surcharge lipoïdique du tissu réticulo-endothélial ?

Telle est l'hypothèse que nous proposons.

LA MALADIE DE HAND SCHÜLLER CHRISTIAN

I

SYMPTOMATOLOGIE

La maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN est une affection presque spéciale à l'enfance, mais qui a été aussi observée quelquefois chez l'adulte. Elle atteint beaucoup plus fréquemment le sexe masculin.

Elle est caractérisée par 4 sortes de symptômes, dont l'association est curieuse au premier abord :

- une ostéoporose lacunaire des os du crâne,
- une exophtalmie, uni ou bilatérale,
- un diabète insipide,
- des troubles du développement.

Les lacunes crâniennes sont le symptôme le plus typique et le plus constant de l'affection. Inaccessibles le plus souvent à l'examen clinique, elles sont seulement découvertes par la radiographie. Quelquefois au contraire, l'attention est attirée par une tumeur régulière, pouvant faire croire à un kyste sébacé ou dermoïde, à une méningocèle, et sous laquelle le doigt qui palpe ne trouve plus de contact osseux. La palpation ne réveille aucune douleur.

Ces perforations sont en nombre variable (un malade en comptait dix) plus ou moins étendues, limitées par un bord circulaire ou polycyclique taillé à pic dans l'os. Elles apparaissent ainsi comme découpées à l'emporte-pièce.

Elles siègent par ordre de fréquence sur le frontal, le pariétal, l'occipital.

Si les lésions prédominent au crâne, elles n'y sont pas strictement localisées. Les lacunes peuvent envahir les maxillaires supérieurs et inférieur. La radiographie du squelette montre souvent des lésions au niveau des ailes iliaques et du fémur.

L'exophtalmie est un symptôme moins constant. Elle peut être unilatérale ou bilatérale, quelquefois prédominant d'un côté. Chez un malade, observé par LESNÉ, elle s'accompagnait d'un dénivellement des yeux.

Le diabète insipide est, lorsqu'il existe, le signe qui attire le premier l'attention et c'est généralement lui qui amène le malade à la consultation. La polyurie est d'importance très variable, le plus souvent de l'ordre de 4 à 5 litres, parfois beaucoup plus. Elle s'accompagne d'une polydipsie d'une intensité parfois inimaginable. Elle a poussé un enfant, observé par LESNÉ, à boire jusqu'à du pétrole et ses propres urines. Devant l'intensité d'un tel symptôme, on pense immédiatement à l'hypophyse et c'est souvent sur la radiographie demandée en vue d'étudier la selle turcique que sont découvertes les lacunes non apparentes à

l'examen clinique. La radiographie montre d'ailleurs une selle turcique plus souvent normale qu'altérée dans sa forme.

L'arrêt de croissance est le symptôme le plus important. On ne le trouve pas mentionné dans les observations antérieures à la monographie de MOREAU. Il est souvent très peu marqué. D'autres fois, il réalise un véritable nanisme. Quelques fois même, il a été observé un véritable syndrome adipso-génital.

A cette tétrade symptomatique typique peuvent s'ajouter d'autres signes que leur inconstance place au second plan.

Il faut citer les manifestations cutanées (sécheresse de la peau, xanthomes, prurigo) viscérales (hépatosplénomégalie, sclérose pulmonaire) des troubles nerveux consistant en modification du caractère (asthénie, irritabilité).

La constatation du diabète insipide appelle deux épreuves :

l'examen du fond de l'œil,

la radiographie de la selle turcique.

Si dans quelques rares cas, l'examen du fond de l'œil a montré une stase papillaire, une névrite optique le plus souvent, il ne révèle aucune lésion.

La radiographie ne montre qu'exceptionnellement une selle turcique déformée, mais elle permet de déceler les lacunes craniennes qui auraient pu échapper à l'examen clinique et de mettre en évidence, les lésions du début qui se traduisent seulement par une diminution de l'opacité de l'os aux rayons. A côté de

ces images de raréfaction osseuse apparaissent également des plages de densification plus opaques que l'os normal.

La radiographie systématique du squelette entier peut montrer l'extension de ces lésions : aux maxillaires supérieur et inférieur, à l'os iliaque, au fémur, au tibia, à l'omoplate, à l'humérus.

L'examen des urines montre l'absence de sucre et d'albumine, mais a pu déceler l'existence de corps bi-réfringents présentant le phénomène de la croix noire à la lumière polarisée (LESNÉ).

L'examen du sang met en évidence dans le plus grand nombre de cas une hypercholestérolémie, parfois très élevée (3,28 gr. chez le malade observé par BAZY). Mais les cas ne sont pas rares où la cholestérolémie est normale. Chez le malade observé par M. le Professeur RATHERY, et qui présentait au complet la tétrade symptomatique, elle était normale au début. L'hypercholestérolémie n'apparut que beaucoup plus tard, et en désaccord avec l'amélioration clinique.

La calcémie et la glycérine sont normales.

L'étude de la formule sanguine, le plus souvent normale, montre parfois une mononucléose.

Le Wassermann est négatif.

Le métabolisme basal a rarement été étudié. M. le Professeur RATHERY l'a fait rechercher chez son malade. Il l'a trouvé très abaissé (— 43 %).

La cutiréaction à la tuberculine est négative.

Evolution

La maladie évolue en quelques mois ou plusieurs années. L'évolution se fait vers l'aggravation progressive des symptômes aboutissant au bout d'un temps plus ou moins long à la cachexie. L'évolution vers la guérison spontanée est rare, mais possible. On a pu voir ainsi les lacunes crâniennes se combler et disparaître, le diabète rétrocéder.

II

FORMES CLINIQUES - OBSERVATIONS

La maladie de Hand-Schüller-Christian ne se présente pas toujours avec cette tétrade symptomatique si caractéristique. Il est des cas où un, deux et même trois des signes manquent. Il faut d'ailleurs ajouter que souvent la symptomatologie se complète au cours de l'évolution.

On peut observer les associations suivantes :

Lacunes craniennes, exophtalmie, diabète insipide ;

Lacunes craniennes, exophtalmie.

Lacunes craniennes, diabète insipide ;

Lacunes craniennes seules.

MOREAU admet la possibilité de formes sans lésions craniennes.

HENSCHEN comprend sous le nom de maladie de Hand-Schüller-Christian toutes les formes intermédiaires entre les précédentes et la xanthomatose cutanée comme par exemple, le cas présenté par AUSSET (de Lille) en 1899 et caractérisé par les deux signes suivants : diabète insipide, xanthomes cutanés.

LESNÉ, au contraire, trouve paradoxal, de faire entrer dans l'affection les cas sans lacunes craniennes.

Le *diagnostic*, facile dans les cas où la symptomatologie est au complet, est extrêmement difficile dans les formes monosymptomatiques. La ponction à l'aiguille des lacunes craniennes, utilisée par LESNÉ, constitue un procédé de diagnostic. Elle permet dans certains cas, de retirer des cellules à noyau petit et à cytoplasme, d'apparence vacuolaire due à des granulations lipoidiques.

Nous résumons ici les observations qui ont été publiées en France, jusqu'à ce jour, et qui, chacune, présente un intérêt particulier.

OBSERVATION I

(LESNÉ, LIÈVRE et BOQUIEN)

Jean P..., 3 ans 1/2, présente depuis une année une polyurie oscillant entre 2 et 4 litres par jour, accompagnée d'une polydipsie extrêmement intense. Il s'agit d'un grand diabète insipide.

A l'examen :

Peau sèche, prurigo, pas de xanthome cutané.

Retard du développement très net : taille 91 cm., poids 11 kg.

Exophtalmie légère asymétrique prédominant à droite.

Examen général négatif.

La radiographie du crâne montre les lacunes caractéristiques de la voûte, à contours polycycliques, au nombre de trois.

Le reste du squelette est normal.

La ponction d'une lacune permet de retirer de grandes cellules ovalaires chargées de gouttelettes électivement colorées en jaune par le Soudan III.

Hypercholestérolémie, 2,96 gr. Lipides totaux, 6,25.
Perméabilité rénale normale (P.S.P. 53 %). Pas de cholestérolurie.

OBSERVATION II

(LESNÉ, R. CLÉMENT et P. GUILLAIN)

Andréa P..., 15 ans, envoyée par le D^r JACOB, d'Yvetot, avec le diagnostic de maladie de Hand-Schüller-Christian.

Diabète insipide de l'ordre de 3 à 4 litres, remontant à cinq années.

Développement physique et génital d'une enfant de 9 ans : taille, 1 m. 20 ; poids, 23 kg. 700.

Exophtalmie bilatérale prédominant à droite avec, du même côté, *abaissement de l'arcade orbitaire*.

Derrière l'oreille gauche existe une tumeur fibreuse du volume d'une mandarine ; à la base de la *tumeur rétro-auriculaire*, la radio montre l'existence d'une lacune ovalaire de 4 cm. sur 5. La selle turcique est normale. Lacune dans le maxillaire inférieur et au niveau des deux ailes iliaques.

La ponction de la tumeur permet de retirer des cellules alvéolaires, contenant des grains biréfringents.

Hypercholestérolémie, 2,96 gr. Lipides totaux, 3 gr.

Fonctionnement rénal normal. *Corps biréfringents dans les urines.*

OBSERVATION III

(HAGUENAU et LANTIER)

Une femme de 35 ans présente depuis l'époque de sa première grossesse, dans la région pariétale droite, « une

dépression considérable, donnant l'impression d'un orifice de trépanation », d'environ 5 cm. sur 3.

L'examen clinique complet est négatif.

A part cette vaste lacune, la radiographie ne décèle aucune zone de transparence anormale du squelette. La selle turcique est normale.

La ponction de cette lacune crânienne y met en évidence des cellules bourrées de granulations colorées en jaune orangé par le Soudan III.

Hypercholestérolémie, 2,95 gr.

OBSERVATION IV (CANUYT)

C'est un enfant de 3 ans qui, depuis longtemps, présentait une saillie anormale de l'œil droit et chez qui ses parents ont remarqué tout récemment un ramollissement de la voûte crânienne.

A l'examen, on note :

Exophtalmie unilatérale droite.

Deux pertes de substance osseuse siégeant respectivement dans les régions temporale et pariétale droites. En ce dernier point, on perçoit parfaitement les battements du cerveau.

Enfant normalement développé, mais incapable de marcher.

Le foie est gros, les organes génitaux sont normaux. Cholestérolémie, 1,016.

L'examen cytologique du sang y montre des cellules vacuolaires à contenu lipéidique.

Lésions constatées à la radiographie :

Crâne : Série de plages lacunaires sur la calotte et la base. Les lésions s'étendent à la branche montante du maxillaire gauche.

Bassin : Grosse destruction de l'os iliaque droit. Destruction également de la branche horizontale du pubis.

Fémur gauche : Lacune très étendue, dans sa partie supérieure, s'étendant presque dans la région du trochanter.

Lacunes moins importantes à l'*omoplate gauche* et à l'*humérus gauche*, au niveau de sa diaphyse.

La radiographie des poumons montre une infiltration des lobes moyen et supérieur droits.

OBSERVATION V

(Louis BAZY et P. MALGRAS)

Un homme de 60 ans présente depuis plusieurs années une volumineuse tuméfaction sur la partie droite du crâne, et une exophtalmie portant uniquement sur l'œil droit.

À la palpation, on découvre sous la tumeur une vaste lacune à contour polycyclique. En appuyant sur la tumeur, on augmente l'exophtalmie.

La radio montre une perte de substance s'étendant à la moitié droite de la voûte crânienne. La selle turcique est considérablement agrandie et déformée.

Hypercholestérolémie, 3,28 gr.

OBSERVATION VI

(RATHERY et BARGETON)

J.-P. F..., 4 ans, présente depuis octobre 1934 une polyurie intense. En juillet 1935, date de la consultation, elle s'élève à 5 litres par 24 heures et s'accompagne d'une polydipsie empêchant tout sommeil.

Il a eu une rougeole compliquée d'otite à onze mois, une fièvre éruptive non diagnostiquée de façon précise à 3 ans. Si chez son père et sa mère il n'y a aucun signe de syphilis, on trouve, par contre, des antécédents hépatiques très nets. Ses deux sœurs, 7 et 8 ans, sont bien portantes.

L'enfant a un développement général assez satisfaisant (taille, 0 m. 98 ; poids, 15 kg.).

L'exophtalmie et les déformations craniennes sont frappantes.

L'exophtalmie est bilatérale, presque symétrique. Le front est haut, bombé, les bosses frontales sont fortement exagérées, augmentant ainsi le diamètre antéro-postérieur. Le massif facial ne présente pas d'anomalie, le nez toutefois paraît un peu fort. Les dents sont bien plantées, mais toutes cariées.

L'abdomen est un peu proéminent. Le foie déborde légèrement les fausses côtes. La rate n'est pas perceptible.

Les urines sont claires, ne contenant ni sucre, ni albumine.

La cholestérolémie est normale : 1,62 gr. Lipides totaux, 4,15. Calcémie et glycémie normales.

Le métabolisme basal est très abaissé (— 43 %).

Une étude radiographique a été faite de tout le squelette, montrant des altérations osseuses portant presque exclusivement sur le crâne.

Il présente en effet six taches translucides : une au niveau de la bosse occipitale, une au niveau de la bosse frontale et quatre autres, présentant un contour déchiqueté, dans la région pariétale.

La selle turcique est un peu élargie et ouverte, deux petites taches claires de la taille d'une lentille sont visibles en avant des clinoides antérieures.

Le massif facial ne présente pas d'altérations visibles, sur le reste du squelette, on ne relève que des lésions discrètes. Deux petites taches aux extrémités supérieures des deux fémurs et sur les os iliaques.

L'examen des points d'ossification des différents os du squelette, montre qu'au niveau des os du carpe, il n'y a que trois points au lieu de cinq (développement de 3 ans).

III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A l'autopsie, la calotte crânienne détachée montre les lésions à leurs différents stades. En des points le crâne est perforé de part en part, ailleurs, seule la table interne ou la table externe est entamée. En examinant la calotte par transparence, des lésions qui n'ont pas encore abouti à la perforation, apparaissent comme des zones translucides.

Au niveau des lacunes se fait jour un tissu mou, jaunâtre, granuleux, qui infiltre toute la voûte crânienne. En certains endroits, le tissu pathologique envahit la dure-mère et s'étend sans discontinuer jusqu'à la substance cérébrale.

L'hypophyse prélevée dans sa tente, en bloc avec les tissus voisins, apparaît soit engainée par le tissu jaunâtre, soit elle-même infiltrée.

L'infiltration des os de la base du crâne peut en bouleverser totalement l'architecture. La selle turcique est rarement déformée, mais la voûte orbitaire apparaît souvent boursouflée, d'autres fois affaissée : fait qui a été retenu pour expliquer l'exophtalmie.

Histologiquement, ce tissu est caractérisé par de grosses cellules arrondies ou fusiformes surchargées

de grains lipœdiques que le Soudan III colore en jaune orangé et où, le microscope polarisant décèle les esters du cholestérol. Le microscope permet de les retrouver dans la cavité médullaire de tous les os, même macroscopiquement normaux. A distance des lésions craniennes on les retrouve dans le sternum, dans les ailes iliaques, dans la moelle des os longs.

OBERLING en donne la description suivante :

« L'élément fondamental est représenté par *une trame de cellules allongées, d'aspect fibroblastique, constituant des plages plus ou moins étendues, d'aspect compact, avec production de fibres collagènes, ou un réseau à mailles plus ou moins serrées qui renferme des cellules libres. Celles-ci présentent fréquemment le type de gros macrophages* avec noyau excentrique et corps cytoplasmique, parfois muni d'expansions et presque toujours infiltré de vacuoles.

Entre les macrophages libres et les cellules fusiformes fixes qui constituent la trame, toutes les transitions s'observent.

Très fréquemment, en effet, on voit des images de cellules fixes en voie de mobilisation. La coloration des graisses au Scharlach montre une abondance de gouttelettes rouges aussi bien dans les cellules fusiformes que dans les éléments macrophagiques. »

Autour de ce tissu xanthomateux peut se développer un processus de sclérose. Ainsi au niveau d'une lacune cranienne, la réaction conjonctive peut former une véritable tumeur. Au niveau de la surface cérébrale, ce processus se traduit par une prolifération

des cellules névrogliques avec densification du réseau fibrillaire.

L'infiltration de la plèvre et du poumon est associée à une hypertrophie du tissu conjonctif dans les travées interlobulaires, autour des bronches et des vaisseaux.

D'après HENSCHEN, les altérations pulmonaires seraient les plus importantes des xanthomatoses viscérales.

Le foie est fréquemment infiltré, les cellules de Kupffer sont chargées de lipoïdes, en même temps qu'on constate une hypertrophie du tissu conjonctif interlobulaire. La rate, les ganglions lymphatiques, les surrénales sont beaucoup plus rarement atteints.

IV

LA MALADIE DE HAND SCHÜLLER CHRISTIAN ET LES RETICULO-ENDOTHELIOSES

R.-S. ROWLAND a eu le premier l'idée de rapprocher les lésions observées dans la maladie de Hand-Schüller-Christian, de celles constatées à la suite des états pathologiques cliniquement bien définis que constituent la *maladie de Gaucher* et la *maladie de Niemann-Pick*.

GAUCHER a décrit une maladie familiale non héréditaire cliniquement caractérisée par une splénomégalie progressive, avec hépatomégalie et ascite, en rapport avec une hypercholestérolémie.

Au point de vue anatomopathologique, elle est caractérisée par une réaction hyperplasique et une transformation vacuolaire avec surcharge lipoïdique des cellules réticulo-endothéliales. Les cellules dites de Gaucher sont des éléments volumineux polymorphes arrondis ou fusiformes à noyau unique refoulé à la périphérie du cytoplasme. *On n'y observe jamais de figures de mitose*. Le cytoplasme renferme des masses claires homogènes donnant les réactions des lipoïdes et constituées par un cérébroside : la kéra-

sine. Elles sont surtout abondantes dans la rate et le foie, plus rares dans les ganglions lymphatiques et dans la moelle osseuse.

Les cellules de Gaucher trouvées dans les ganglions lymphatiques, dans le foie, dans la moelle osseuse, ne proviennent pas de la rate. *Il ne s'agit pas de métastases, l'étude des formes de transition montre qu'elles naissent sur place par transformation vacuolaire des cellules réticulaires.*

La maladie de Niemann-Pick est spéciale à la première enfance et caractérisée par une splénomégalie progressive, avec des adénopathies multiples, qui n'existent pas dans la maladie de Gaucher et une pigmentation de la peau prédominant aux parties découvertes.

L'analyse du sang révèle une hypercholestérolémie. L'examen histologique conduit aux mêmes conclusions que pour la maladie de Gaucher. Mais ici le lipoïde d'infiltration est la lécithine; de plus on constate une hyperplasie et la surcharge lécithinique étendue au système réticulo-endothélial tout entier.

Les maladies de Hand-Schüller-Christian, de Gaucher, de Niemann-Pick, se différencient donc :

a) Par le siège des lésions, soit qu'elles prédominent en une région particulière du système réticulo-endothélial : moelle osseuse (Hand-Schüller-Christian), rate et foie (Gaucher), soit qu'elles s'étendent à sa totalité (Niemann-Pick).

b) Par la nature du lipoïde de surcharge (cholestérol, kérasine, lécithine).

La nature du lipoïde de surcharge conditionnerait le siège des lésions. OBERLING fait remarquer que le système réticulo-endothélial, qui groupe les divers éléments dont la commune propriété est de phagocyter les colorants vitaux, ne se comporte pas d'une manière identique vis-à-vis des diverses substances colorantes. Le carmin lithiné est fixé par les cellules réticulaires et endothéliales de la moelle osseuse, de la rate, des ganglions lymphatiques, par les cellules de Kupffer, par les hystiocytes (RIBBERT) avec l'encre de chine, la phagocytose est seulement marquée au niveau de la moelle osseuse, de la rate et des ganglions lymphatiques. Ainsi s'expliquerait que chaque lipoïde trouve une région du système réticulo-endothélial particulièrement réceptrice.

On peut également rapprocher de la maladie de Hand-Schüller-Christian, la *xanthomatose cutanée*. Les xanthomes sont constitués par une accumulation dans les interstices conjonctifs du derme de cellules vacuolaires chargées de graisses neutres et d'esters du cholestérol, cellules que l'on identifie avec les kystiocytes. D'autres éléments du système réticulo-endothélial peuvent d'ailleurs être intéressés : GRIFFITH a montré à l'autopsie d'un sujet atteint de xanthomatose cutanée une infiltration xanthomateuse de la rate et de la moelle osseuse. Enfin, en rapport avec ces divers troubles existe presque toujours une hypercholestérolémie.

ROWLAND, soulignant toutes ces analogies, classe la

maladie de Hand-Schüller-Christian parmi les réticulo-endothélioses.

L'hypercholestérolémie serait le fait primitif. L'excès de cholestérol, ne pouvant être éliminé serait, comme un colloïde étranger injecté dans la circulation, fixé par les cellules réticulaires et endothéliales. La localisation presque exclusive de ce processus à la moelle osseuse, surtout au niveau du crâne, expliquerait l'ostéoporose caractéristique de la maladie.

Ainsi le système réticulo-endothélial jouerait, d'après cette hypothèse un rôle passif : le mécanisme pathogénique serait analogue à celui de la coloration vitale.

Cette hypothèse repose sur l'hypercholestérolémie, qu'elle n'explique pas et qui est inconstante, dans la maladie de Hand-Schüller-Christian, comme dans les maladies de Gaucher et de Niemann-Pick, comme dans la xanthomatose cutanée. D'autre part, une hypercholestérolémie même élevée se rencontre couramment dans un grand nombre d'états (arthritisme, goutte, diabète, insuffisance hépatique, hypertension) qui ne produit jamais de troubles rappelant même de loin la maladie de Hand-Schüller-Christian.

Ainsi le rapprochement histologique souligné par ROWLAND, bien que gardant toute sa valeur, ne donne aucune explication de la maladie.

V

LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL ET LE METABOLISME DES LIPIDES

L'organisme fabrique la presque totalité de son cholestérol à partir des lipides. Or, chez un sujet donné la cholestérolémie est constante (1,5 à 1,8 gr. par litre de sérum) et GRIGAUT a montré que normalement le cholestérol sanguin représente un cinquième des lipides totaux du sang (acides gras, cholestérol, lécitine) rapport que l'on appelle coefficient lipémique.

On peut en conclure :

a) Que le métabolisme du cholestérol est intimement lié à celui des lipides et se confond avec lui.

b) Que le taux de la cholestérolémie et de la lipidémie sont sous la dépendance d'un mécanisme régulateur.

Ce mécanisme est extrêmement complexe et encore mal connu. La cortico-surrénale qui est l'organe le plus riche en cholestérol (56 % d'après RATHERY) jouerait un rôle primordial dans sa genèse : son hypertrophie accompagne l'hypercholestérolémie du mal de Bright.

La rate intervient comme générateur de choles-

térol, comme lieu de mise en réserve (SOULA), comme récupérateur (la rate est le cimetière des globules rouges).

Le système réticulo-endothélial aurait les mêmes attributions. Plusieurs faits plaident en cette faveur :

La surcharge lipidique est normale chez l'enfant, au cours de la première année, époque à laquelle la cholestérogénèse est particulièrement intense. Chez l'adulte, à l'état normal, on trouve dans la rate des cellules réticulaires à surcharge lipoïdique. Enfin un régime très riche en graisses détermine chez le lapin une surcharge cholestérolique dans la rate, dans la moelle osseuse, dans les cellules de Kupffer, dans les cellules réticulaires des ganglions.

Le foie a un rôle générateur et éliminateur. Le cholestérol s'élimine par l'intestin, avec la bile, dont il est un constituant normal, et pour une faible partie sous forme d'acides glycocholique et taurocholique, dérivés d'oxydation du cholestérol (GRIGAUT). Le poumon exerce une fonction d'arrêt sur les graisses (ROGER et BINET) sur le cholestérol (SOULA) sur la lécithine (GRIGAUT).

Parmi les glandes endocrines, le corps thyroïde exerce une action régulatrice sur la lipidémie et la cholestérolémie (Guy LAROCHE) ainsi que l'hypophyse : l'infection d'hormone préhypophysaire augmente la cholestérolémie (ZONDECK).

Ainsi la surcharge cholestérolique des cellules réticulaires et endothéliales pourrait-elle s'expliquer par un dysfonctionnement du système réticulo-endothé-

lial, en lui faisant jouer un rôle essentiellement actif dans la cholestérogénèse.

Il y aurait à la base du trouble métabolique, une hyperactivité primitive du système réticulo-endothélial, se traduisant par une surcharge lipoïdique qui conditionnerait l'hypercholestérolémie et les troubles hypophysaires. Mais le Wassermann négatif, la cuti-réaction à la tuberculine négative, l'absence d'antécédents infectieux graves chez ces malades laissent inexplicée cette hyperplasie.

VI

DONNEES NOUVELLES SUR LA PATHOGENIE

En résumé, que le fait primitif soit l'hypercholestérolémie ou la surcharge réticulo-endothéliale, tous les auteurs sont actuellement d'accord pour leur subordonner les troubles hypophysaires. L'infiltration gagnant l'hypophyse expliquerait le diabète insipide et les troubles du développement. L'exophtalmie serait due soit à un dépôt cholestérolique rétro-orbitaire, soit aux altérations des parois osseuses de l'orbite.

Or, le malade qu'a observé M. le Professeur RATHERY, présente un fait particulier.

En juillet 1935, le malade qui présente un syndrome clinique au grand complet, a une cholestérolémie normale. Et ce qui est beaucoup plus curieux, six mois plus tard, alors que sous l'influence du traitement hypophysaire, il y a une grosse amélioration au point de vue chimique, à l'inverse, le déséquilibre humoral ne cesse de s'accroître. Le traitement réduit la polyurie qui passe de 4 l. 600 (juillet 1935) à 1 l. 5 (octobre), à 600 gr. (novembre) et enfin à 400 gr. (janvier 1936). En même temps, amélioration très nette de l'état général.

L'exophtalmie est moins marquée, l'enfant dort bien, il a retrouvé la gaité, enfin sa taille est passée de 0 m. 98 à 1 m. 01, soit un gain de 3 cm., son poids de 15 kg. à 16 kg. 300. Le dosage régulier du cholestérol et des lipides totaux du sang donne les chiffres suivants :

	Cholestérol	Lipides
Juillet 1935	1,62	4,15
Octobre 1935	1,24	6,15
Novembre 1935	1,87	8
Janvier 1936	2,12	6,20

Ce non parallélisme entre l'état clinique et humoral du malade conduit naturellement à se demander si le trouble primitif n'est pas d'origine hypophysaire et si les troubles du métabolisme cholestérolien, ne sont pas sous sa dépendance. La polyurie, par son intensité, par sa réaction aux extraits hypophysaires, s'identifie au diabète insipide banal dû à une insuffisance hypophysaire. Les troubles du développement sont également dus à une insuffisance hypophysaire : EVANS et SMITH ont mis en évidence un facteur de croissance : la Tétheline.

D'autre part, on sait depuis ZONDECK, que l'injection d'extrait hypophysaire augmente la cholestérolémie. Enfin COLLIP a isolé du lobe antérieur une thyro-stimuline et nous avons déjà cité le rôle régulateur de la thyroïde dans le métabolisme des lipides.

Ainsi l'hypophyse contrôlerait le métabolisme des

lipides soit directement, soit par l'intermédiaire de la thyroïde, dont l'insuffisance a été, dans la précédente observation, mise en évidence par l'étude du métabolisme basal.

Un ralentissement d'origine hypophysaire dans les processus d'oxydation pourrait expliquer une insuffisante combustion des graisses d'où hypercholestérolémie et hyperlipidémie secondaires et relativement tardives. Si l'on admet que l'action régulatrice de l'hypophyse sur les processus d'oxydation se fait par l'intermédiaire du relai thyroïdien, l'emploi thérapeutique d'extrait thyroïdien devient parfaitement logique.

Ainsi s'expliquerait la pathogénie de la maladie de Hand-Schüller-Christian.

Le dysfonctionnement hypophysaire primitif pourrait déterminer :

- a) Un diabète insipide ;
- b) Des troubles du développement ;
- c) Des troubles du métabolisme des lipoides, déterminant une surcharge tissulaire et une hypercholestérolémie.

L'hyperplasie consécutive du réticulum de la moelle osseuse, surtout marquée au niveau des os du crâne, déterminerait l'ostéoporose, l'exophtalmie pouvant s'expliquer soit par des dépôts cholestéroliques rétro-orbitaires, soit par déformation des parois de l'orbite.

VII

TRAITEMENT

La poudre de lobe postérieur d'hypophyse, par prises nasales, agit remarquablement sur le diabète insipide.

L'extrait thyroïdien est utilisé dans le but de stimuler les processus d'oxydation (RATHERY) le malade étant, par ailleurs, soumis à un régime pauvre en graisses.

La radiothérapie par les rayons X exerce sur les lésions osseuses une action rapide. Elle a donné à PINCHERLE de beaux résultats. Des cinq lacunes craniennes, que présentait son malade, quatre se sont progressivement réduites et ont disparu.

Elle semble agir aussi sur le diabète insipide. Mais, pour beaucoup d'auteurs, les résultats ainsi obtenus ne sont pas stables.

CONCLUSIONS

I. — La maladie de Hand-Schüller-Christian est caractérisée cliniquement par la tétrade symptomatique : lacunes crâniennes, exophtalmie, diabète insipide, troubles du développement.

Parallèlement, on observe une élévation du taux du cholestérol sanguin avec modification du coefficient lipémique.

II. — Au point de vue anatomo-pathologique, il s'agit d'une xanthomatose diffuse avec envahissement du squelette (crâne, maxillaires, os iliaques, fémurs) des viscères (poumons, rate, foie ganglions) marquant une prédilection pour les éléments du système réticulo-endothélial.

III. — Le syndrome clinique peut précéder de beaucoup l'apparition du syndrome humoral, contrairement à l'hypothèse de ROWLAND qui fait de l'hypercholestérolémie le symptôme primitif.

IV. — Il y a lieu de se demander si le trouble primitif n'est pas d'origine hypophysaire et si les troubles du métabolisme du cholestérol ne sont pas sous sa dépendance.

V. — Un ralentissement, à ce niveau, des processus d'oxydation, pourrait expliquer une insuffisante combustion des graisses d'où hypercholestérolémie et hyperlipidémie secondaires et relativement tardives.

VI. — La poudre de lobe postérieur d'hypophyse, l'extrait thyroïdien, la radiothérapie par les rayons X, constituent actuellement la thérapeutique la plus active de l'affection.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY,

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS.
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ARTICLES D'ENSEMBLE

- R. S. ROWLAND. — *Arch. of Int. Med.*, nov. 1928.
MOREAU. — *Arch. franco-belges de Chir.*, sept. 1930.
HENSCHEN. — *Acta Pædiatrica*, déc. 1931.
R. S. ROWLAND. — *American Ped. Soc.*, mai 1932.
PINCHERLE. — *Arch. Ital. di Ped. e Pueric.*, sept. 1932.
LESNÉ. — *Presse Médicale*, janv. 1933.
BOSQUET. — *Gazette Médicale de France*, févr. 1934.
BONHOMME. — *Revue Médicale française*, avril 1935.
RATHERY. — *Les maladies de la nutrition*, 1935 (Masson édit.).

COMMUNICATIONS FRANÇAISES

- LESNÉ, LIÈVRE et BOQUIEN. — *Soc. Méd. Hôp.*, avril 1932.
LESNÉ, CLÉMENT et P. GUILLAIN. — *Soc. Méd. Hôp.*, nov. 1932.
HAGUENAU et LANTIER. — *Soc. Méd. Hôp.*, févr. 1933.
CANUYT. — *Soc. Péd. Strasbourg*, mai 1933.
LOUIS BAZY et P. MALGRAS. — *Soc. Chir.*, juin 1935.
F. RATHERY et BARGETON. — *Soc. Méd. Hôp.*, mars 1936.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	7
I. — Symptomatologie	9
II. — Formes cliniques. Observations	15
III. — Anatomie pathologique	23
IV. — La maladie de Hand-Schüller-Christian et les réticulo-endothélioses	27
V. — Le système réticulo-endothélial et le métabo- lisme des lipides	31
VI. — Données nouvelles sur la pathogénie.....	35
VII. — Traitement	39
Conclusions	41
Bibliographie	43



IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères



